



VNIVERSIDAD D SALAMANCA

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Titulación: GRADO EN ENFERMERÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Tipo de trabajo: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA

“USO DE HIDROGELES BIOACTIVOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO”

Estudiante: Alicia Montes García

Tutora: Rosa González del Río

Salamanca, mayo 2021

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 2 |
| 1.- INTRODUCCIÓN | 3 |
| 1.1 DIABETES MELLITUS..... | 3 |
| 1.1.1 DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS..... | 3 |
| 1.1.2 TIPOS..... | 3 |
| 1.1.3 DIAGNÓSTICO | 4 |
| 1.1.4 TRATAMIENTO..... | 4 |
| 1.1.5 COMPLICACIONES..... | 4 |
| 1.2 PIE DIABÉTICO COMO COMPLICACIÓN | 6 |
| 1.2.1 DEFINICIÓN..... | 6 |
| 1.2.2 CLASIFICACIÓN | 7 |
| 1.2.3 DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN | 7 |
| 1.2.4 TRATAMIENTO..... | 8 |
| 1.3 HIDROGELES..... | 10 |
| 1.3.1 CLASIFICACIÓN | 10 |
| 2.- OBJETIVOS | 11 |
| 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL..... | 11 |
| 2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS | 11 |
| 3.-ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS | 11 |
| 3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN..... | 12 |
| 3.2 RESULTADOS Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS | 12 |
| 4.-SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS | 14 |
| 5.-CONCLUSIONES | 21 |
| 6.-BIBLIOGRAFÍA | 22 |

RESUMEN

La Diabetes Mellitus es una patología común actualmente que, a la larga, puede dar lugar a una serie de complicaciones, como es la úlcera de pie diabético (UPD).

Esta revisión bibliográfica se centra en analizar la importancia de la cura en ambiente húmedo llevada a cabo por los hidrogeles, centrándose el objetivo en la evidencia existente sobre la eficacia de encapsular en ellos elementos bioactivos con capacidad terapéutica. Para ello, se lleva a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos como Pubmed, Sciencedirect o Scopus desde febrero a marzo del 2021, contando con un total de 14 artículos al finalizarla.

De esta forma, tras un análisis exhaustivo de los resultados, se puede concluir que dichas sustancias son capaces de permitir la cura en ambiente húmedo del hidrogel a la par que favorecen la cicatrización de la lesión, al hacer frente a los principales problemas que presenta esta adversidad. Finalmente, a pesar de las conclusiones positivas, falta un mayor número de ensayos clínicos para poder encontrar las distintas variedades comercializadas y disfrutar de las ventajas que conllevan.

PALABRAS CLAVE: *Diabetes Mellitus, úlcera pie diabético, hidrogeles, elementos bioactivos, cicatrización.*

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 DIABETES MELLITUS

1.1.1 DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS ^{1,2}

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica crónica que aparece cuando el páncreas no produce **insulina** suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que posee.

Las llamadas **células β** del páncreas van a ser las encargadas de secretar dicha hormona de forma correcta. Si sufren un deterioro, como ocurre en la Diabetes, no llevarán a cabo su función y, en consecuencia, tampoco lo hará la insulina, encargada de controlar los niveles de glucosa en sangre, produciéndose hiperglucemia. Si este hecho no es puntual, sino que se alarga en el tiempo, se producirán complicaciones en el organismo.

1.1.2 TIPOS ^{1,2,3}

Diabetes de tipo 1. Es aquella que se caracteriza por una **falta** de insulina en el organismo debido a la destrucción autoinmune de células β del páncreas, lo que desencadenará una hiperglucemia a la cual se sumarán una serie de síntomas característicos como son la poliuria, polidipsia y polifagia, principalmente; apareciendo, todo ello, de forma **súbita**.

Diabetes de tipo 2. En este caso, el organismo sí que es capaz de producir insulina, la cual resulta **ineficaz** en su función de mantener niveles correctos de glucosa en sangre, es decir, hay una **resistencia** a la insulina. Este hecho conlleva que, con el tiempo, las células β vayan disminuyendo su producción.

Se produce de igual forma una hiperglucemia, pero en este caso, el resto de sintomatología puede no aparecer o hacerlo de forma muy **gradual**, detectándose, por ello, más comúnmente, en el momento en el que aparecen las complicaciones.

Se trata del tipo de diabetes más común, suponiendo el 90-95% del total y se encuentra fuertemente asociada con el sobrepeso u obesidad, la inactividad física y la edad.

Cabe destacar la existencia de otros tipos como son la diabetes **gestacional**, la tipo **MODY** (*maturity onset diabetes of the young*) y la tipo **LADA** (*latent autoimmune diabetes in adults*).

1.1.3 DIAGNÓSTICO ^{2,3}

Podemos diagnosticarla por medio de los valores de glucosa en sangre o de hemoglobina glicada (HbA1)

- Glucemia al **azar** ≥ 200 mg / dl acompañada de síntomas de hiperglucemia.
- Glucemia en **ayunas** ≥ 126 mg/dl.
- **Prueba de tolerancia oral a la glucosa.** Consiste en la ingesta de 75 g de glucosa en ayunas, realizando tres tomas de sangre y considerándolo patológico si el resultado es ≥ 200 mg/dl a las 2 horas del consumo.
- **Nivel de HbA1.** Prueba diagnóstica indirecta, es decir, a diferencia de las anteriores no se mide el nivel de glucosa en sangre, sino el grado de unión entre la hemoglobina de los hematíes y la glucosa, lo que conocemos como **hemoglobina glicosilada**. Un porcentaje de unión \geq al 6,5% nos serviría para sospechar la presencia de Diabetes.

En caso de que algún criterio diagnóstico se cumpla se debe **repetir** la prueba para tener la confirmación, a excepción de que sea una situación con sintomatología muy evidente, como, por ejemplo, que el paciente presente cetoacidosis diabética.

1.1.4 TRATAMIENTO ^{1,2}

El objetivo a conseguir es la normoglucemia. Así, una persona diabética debe tener muy presente el cuidado de la **alimentación** y la realización de **ejercicio** moderado de forma regular. Respecto al tratamiento farmacológico, los diabéticos tipo 1 se verán obligados a la administración de **insulina**, mientras que, los tipo 2, en caso de no controlar las cifras de glucemia con medidas no farmacológicas, tendrán los **antidiabéticos orales**.

1.1.5 COMPLICACIONES

A corto plazo^{2,4}, principalmente, hablamos de dos problemas:

- **Hipoglucemia**. Se instaura de manera rápida, apareciendo los llamados síntomas **adrenérgicos** en el inicio, dando paso a los **neuroglucopénicos** en

situaciones en las que el cuerpo se ha acomodado a cifras de glucemia bajas y no reacciona hasta alcanzar hipoglucemias más severas.

- Hiper glucemia. En líneas generales, se va a caracterizar por cursar con aumento de diuresis, que conlleva deshidratación, irritabilidad, visión borrosa y hambre, entre otros.
 - Hablamos de **cetoacidosis diabética**, cuando existe una hiper glucemia que además se acompaña de palpitaciones, respiración agitada y somnolencia. Esto ocurre por un déficit de insulina (por lo tanto, se dará en diabéticos tipo 1) y un exceso de hormonas contrarreguladoras de la misma.
 - El **coma hiperosmolar no cetósico**, es producido, de igual forma, por cifras anormalmente altas de glucemia pero que, en este caso, se dará en personas con diabetes tipo 2, en las que la cantidad de insulina que poseen evita la cetoacidosis, pero no la hiper glucemia.

A largo plazo ^{4,5} podemos ver:

- Microvasculares
 - Nefropatía diabética. Puede dar lugar a clínica muy variada, padeciéndola el 20-40% de las personas diabéticas. Como en el resto de complicaciones, el papel de la prevención es esencial y un correcto control de la glucosa puede evitar su aparición.
 - Retinopatía diabética. Es la complicación microvascular más común y dará lugar a una serie de patologías que aumentan la posibilidad de ceguera.
 - Neuropatía diabética. Según la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) es la presencia de síntomas y / o signos de disfunción del nervio periférico en personas con diabetes después de la exclusión de otras causas, es decir, la pérdida de sensibilidad en el pie.

Puede dar la cara de distintas formas, encontrándonos neuropatías sensoriales, motoras y autonómicas. A pesar de los distintos tipos, en líneas generales, puede resultar asintomática o bien comenzar con dolor y disestesia pudiendo evolucionar hacia entumecimiento y pérdida de sensación protectora, lo que aumenta el riesgo de ulceración del pie diabético y, a su vez, de amputación.

Se calcula que la padecen entre el 30-50% de los diabéticos y que, en el 85-90% de los casos, forma parte de las causas que dan lugar a las úlceras.

Continúa siendo importante la prevención además de la evaluación desde el momento del diagnóstico, en caso de diabéticos tipo 2 y, pasados 5 años, en los tipo 1, con revisiones anuales.

- **Macrovasculares**

- Enfermedad arterial periférica. Causada por la arterioesclerosis, será muy importante su evaluación a través de la comprobación de pulsos distales, el índice tobillo-brazo o la sintomatología habitual.
- Enfermedad cardiovascular. Dentro de ella distinguimos **cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular**.

1.2 PIE DIABÉTICO COMO COMPLICACIÓN

1.2.1 DEFINICIÓN ^{6,7}

Según la **OMS**, el pie diabético, es la presencia de ulceración, infección y / o gangrena del pie asociada con neuropatía diabética y diversos grados de enfermedad vascular periférica, resultado de la compleja interacción de diferentes factores inducida por hiperglucemia mantenida.

A su vez, la **Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular** lo define como un trastorno clínico, basado en la etiopatogenia neuropática, e inducido por hiperglucemia mantenida, en el que con o sin coexistencia de isquemia, y tras un desencadenante traumático, produce lesión y / o ulceración del pie.

Este síndrome va a ser una de las complicaciones más frecuentes en diabéticos, estimándose que aparece en torno al **15-25%** de los casos, lo que se traduce en que unos 4 millones de diabéticos al año la desarrollarán. A su vez, la Diabetes es una de las principales causas de amputación y se calcula que, de las producidas en diabéticos, el **85%** han padecido previamente una ulceración de la zona.

Sus causas principales son tres: la **neuropatía** diabética, la falta de riego sanguíneo que conduce a **isquemia** y la **infección**.

1.2.2 CLASIFICACIÓN ^{6,7}

Existen varios métodos de clasificación, nos encontramos con la escala de **Wagner-Merrit**, en la que observamos 5 grados de ulceración que aportan información sobre gravedad, profundidad, infección y gangrena. También vemos la clasificación de la **Universidad de Texas**, en la que establece una asociación entre la profundidad de la herida y la existencia de isquemia e infección.

Por último, podemos clasificarlas según su origen:

- Úlcera **neuropática**. Se da aproximadamente en el 45% de los casos y se caracteriza por aparecer en zonas de apoyo, de presión o en aquellas que presenten deformidades. Tenderá a ser redonda con presentación granular y con queratosis alrededor del lecho de la herida. No resultará dolorosa, los pulsos en la zona estarán conservados, pero presentará alteraciones sensitivas respecto al calor.
- Úlcera **isquémica**. En este caso, no suponen más del 10-15% de las úlceras. La localizaremos en los dedos, espacios interdigitales y zona lateral del pie. Presentará una forma poco definida y profunda, de superficie necrótica o con fibrina. Con alteraciones en lo que refiere a sensibilidad y pulsos en la zona, acompañado de gran dolor.
- Úlcera **neuroisquémica**: las más comunes, comparten características de las ambas y suponen un 60% de los casos.

En caso de **infección**, nos podemos encontrar con tres presentaciones: celulitis superficial, infección necrotizante y osteomielitis.

1.2.3 DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN ^{5,6,7}

En ambos casos, se debe llevar un control sobre el paciente, programando visitas en las que debemos realizar una **inspección visual** cuidadosa, una **evaluación de la arteriopatía** (incluyendo pulsos distales) y otra de la **neuropatía sensorial** (prueba de monofilamento junto con, al menos, otra evaluación: pinchazo, temperatura o vibración), en busca de indicios que nos muestren el riesgo de padecer pie diabético. Tras ello se puede determinar tres grados:

- **Riesgo bajo.** Si mantiene la sensibilidad, se palpan pulsos distales y no presenta deformidades, úlceras ni amputaciones.
- **Riesgo medio.** La persona padece neuropatía, deformidades y/o ausencia de pulsos distales u otro indicativo de riesgo.
- **Riesgo alto.** Presente neuropatía o pulsos ausentes con deformidad, úlcera o amputación anterior.

Se recomienda que esta exploración se lleve a cabo de forma anual o con mayor frecuencia si tienen riesgo alto. En este punto la **educación** es esencial y estará presente en los tres niveles de prevención, cubriendo los siguientes aspectos:

- Información sobre el riesgo de padecer pie diabético.
- Técnicas de autocuidado (higiene del pie, inspección, etc.).
- Uso de calzado terapéutico.
- Abandono del tabaco y disminución del consumo de alcohol.
- Control de glucemias, tensión arterial y lípidos.

1.2.4 TRATAMIENTO ^{6,7,8}

El tratamiento de las úlceras del pie diabético (UPD) debe ir encaminado a resolver la causa que las provoco, con una perspectiva multidisciplinar e integral.

El proceso de cicatrización normal es un proceso dinámico, en el que se superponen unas fases con otras. Sin embargo, en la úlcera diabética, tiende a la cronificación debido a una atenuación en la actividad de las células que participan en los distintos momentos, así:

1. En la **hemostasia**, se dará una hipercoagulación y disminución de fibrinólisis.
2. La fase de **inflamación** se verá muy alargada, debido a que las quimiocinas citostáticas ven alterado su patrón de liberación y funcionalidad.
3. Respecto a la **proliferación**, la capacidad de multiplicación y migración de fibroblastos y queratinocitos se ven disminuidas, dificultando la nueva epitelización, todo ello a su vez por una falta de factores de crecimiento. A todo ello se suma la dificultad de llevar a cabo el proceso de angiogénesis.
4. Respecto a la **proliferación**, se podrá ver dificultada por la escasa concentración de colágeno en el lecho de la herida.

Así a la hora del tratamiento debemos tener un enfoque que abarque dichos problemas, actuando sobre la eliminación del tejido no viable, la revascularización y el control de la infección, disminuyendo al máximo la posibilidad de reaparición y de amputación. En la práctica esto se traduce en:

- El **correcto estado metabólico**. Con buenos datos de glucemias y de tensión arterial, dejando atrás el tabaquismo y la dislipemia.
- El correcto manejo de las **comorbilidades** existentes y problemas vasculares.
- La Evaluación y **valoración** de la lesión:
 - Clasificación de úlcera según etiología
 - Clasificación según escala Wagner o Texas.
 - Localización, estado del lecho y piel perilesional.
 - Tamaño.
 - Presencia o no de exudado.
 - Tejido que caracteriza a la úlcera.
 - Presencia de infección.

Así podemos aplicar un tratamiento específico, que comience por eliminar la presión a partir de **dispositivos de descarga** para pasar, seguidamente, al **tratamiento local**, que se basará en el concepto **TIME** (siglas en inglés) y que en la práctica se verá reflejado en la **limpieza** de la herida, el **desbridamiento** el tejido no viable (cortante, autolítico o enzimático), prevenir o controlar **infecciones** y hacer uso de los apósitos, mediante la **cura en ambiente húmedo**.

El concepto de cura húmeda lleva consigo una serie de ventajas que favorecen la cicatrización de heridas, al crear un ambiente que favorece el aporte de oxígeno y nutrientes, con capacidad de desbridamiento autolítico y estimulación del tejido de granulación y epitelización. Todo ello gracias a su capacidad de hacer frente a los principales problemas que presenta una úlcera diabética, acortando la etapa inflamatoria, acidificando el pH, beneficiando la neovascularización y favoreciendo el movimiento y acción de queratinocitos, fibroblastos y colágeno. Colocando, a dicho método de cura, en una posición superior en comparación con una cura al aire o con un apósito tradicional de protección.

Podremos usar espumas, alginatos, **hidrogeles**, hidrocoloides y películas adhesivas. Para poder decantarnos por uno de ellos debemos tener presente el tejido del lecho de

la herida, el equilibrio bacteriano, la presencia de exudado y el estado de la piel alrededor de la lesión.

A pesar de ello, debemos tener en cuenta que el cuidado de las úlceras puede llegar a requerir del tratamiento por parte de un **podólogo, cirujano** vascular u ortopédico o tratamiento **rehabilitador** del miembro.

1.3 HIDROGELES ^{8,9,10,11}

Los apósitos tradicionales, como son las gasas o vendajes tienen una utilidad limitada. En comparación, los apósitos modernos, que se basan en el concepto de “cura húmeda”, aportan, como ya se ha mostrado, numerosas ventajas.

En los estudios realizados hasta ahora en lo que respecta a la cura de UPD, solo se ha visto una eficacia significativamente superior de los hidrogeles con respecto a los apósitos comunes, no obteniéndose estos resultados en hidrocoloides ni espumas o alginatos.

Los hidrogeles son estructuras poliméricas complejas e hidrófilas, con una estructura en red tridimensional y **permeables** al agua, oxígeno y nutrientes, que permite **encapsular y administrar** una serie de compuestos. Presentan multitud de **propiedades** beneficiosas: flexibilidad, porosidad, biodegradabilidad, biocompatibilidad, baja inmunogenicidad, fácil uso, estabilidad mecánica, etc. Todo ello se traducirá en una proliferación y contracción mejoradas, a lo que se sumará una angiogénesis y reepitelización en menor tiempo.

Los hidrogeles **bioactivos**, cuentan con alta capacidad viscoelástica, fácil manipulación y transferencia no invasiva. Pueden optar por múltiples enfoques, adaptándose a los **desequilibrios** que presenta la lesión y encapsulando distintos elementos terapéuticos como fármacos, material genético o células progenitoras para su administración local.

1.3.1 CLASIFICACIÓN ¹¹

- Según la fente:
 - **Naturales**, como son aquellos conformados por colágeno, quitosano, ácido hialurónico, fibrina y alginato. De fácil degradación y alta biocompatibilidad.

- **Sintéticos**, los compuestos por poliácido acrílico, ácido poliglicólico, poliecaprolactona, polietilenglicol, metacrilato de gelatina o pluronic F-127, que aportan alta resistencia.
- **Híbridos**.
- Según composición: **homopolímeros, copolímero, red semi-interpenetrante y red interpenetrante**
- Según configuración: **amorfo, semicristalino y cristalino**
- Según reticulación: **químicas** (covalentes) y **físicas** (enlace de hidrógeno / entrelazamiento)
- Así a la hora de aplicarlos, según propiedades y reticulación podremos encontrarlos en forma **sólida, gel o líquida**.

2.- OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo central de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sistemática sobre los **hidrogeles** bioactivos como tratamiento de las úlceras de pie diabético.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Valorar la eficacia de la aplicación de **células madre** a través de hidrogeles en la cicatrización de la úlcera de pie diabético.
2. Observar la utilidad de los **fármacos** encapsulados en dichos apósitos para la cura de estas heridas diabéticas.
3. Comprobar la eficacia del **material genético** como elemento bioactivo en el hidrogel para el cierre de la lesión.

3.-ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Este trabajo es una revisión bibliográfica cuyo propósito principal es comprobar la bibliografía actual existente sobre los hidrogeles bioactivos como tratamiento de la ulceración del pie diabético.

La búsqueda bibliográfica se lleva a cabo entre febrero y marzo del 2021. Para la misma se usaron distintos recursos online, bases de datos y buscadores científicos

como: PubMed, Cochrane, ScienceDirect, Scopus y Google Académico. Además de obtener artículos de forma secundaria a través de los encontrados en dichas fuentes por presentar relación con los mismos; con el fin de realizar una revisión crítica y de actualidad.

A la hora de realizar la búsqueda se usaron palabras clave como son: “pie diabético”, “úlceras en pie”, “apósito”, “hidrogeles”, “cicatrización de la herida” y sus correspondientes en inglés: “diabetic foot”, “ulcer foot”, “bandages”, “hydrogels”, “wound healing”. Combinadas a través de los conectores booleanos “AND”, “NOT”, “OR”.

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

De inclusión:

- Artículos relacionados con el tema de estudio.
- Publicaciones escritas en inglés y/o castellano.
- Fecha de publicación con una antigüedad menor a 5 años.
- Acceso completo al artículo.

De exclusión:

- Artículos que, aun apareciendo en la búsqueda, no tengan relación.
- Artículos que son seleccionados, pero coinciden con otros encontrados en bases de datos anteriores.
- Artículos que no permitan visualizar el texto completo.
- Artículos cuya fecha de publicación sea anterior al 2016

No se presentaron **limitaciones** a la hora de realizar la búsqueda para este trabajo.

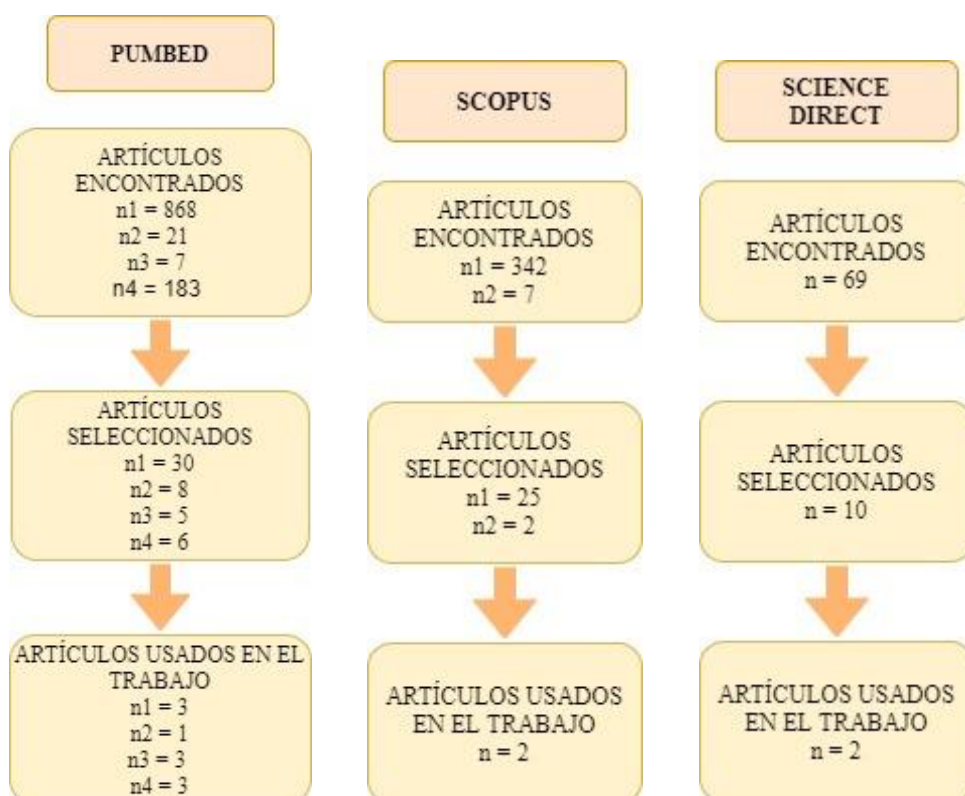
3.2 RESULTADOS Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tras la búsqueda se realiza una selección previa revisión y lectura crítica de los distintos textos, seleccionando aquellos que se adaptan a los criterios y resultan relevantes. Así se recopilan un total de **14 artículos** obtenidos de las siguientes fuentes:

- PUBMED. Se realizan varias búsquedas usando los términos en inglés “diabetic foot”, “foot ulcer”, “bandages”, “hydrogels”, “wound healing”. Con una muestra de resultados muy amplia en la cual se terminaron seleccionando

49 y tras una lectura crítica se acaba con 9 artículos, al que se añadió uno más relacionado.

- **SCIENCEDIRECT.** Se usan los términos “Hydrogels” y “Diabetic foot” unidos por el conector AND, obteniendo 69 resultados tras la aplicación de los filtros correspondientes, de los cuales se distinguieron 10 que, tras su correspondiente análisis, terminaron siendo 2 artículos escogidos para esta revisión.
- **SCOPUS.** Se encontraron 349 artículos tras buscar usando los términos “diabetic foot”, “dressing” y “hydrogels”, unidos por el conector booleano AND. Así terminaron siendo usados para esta bibliografía 2, tras ser descartados otros 25 que, anterior a la lectura crítica, resultaron de interés.
- **COCHRANE.** Usando los términos “pie diabético” y “apósito”. Tras aplicar los filtros necesarios, ningún texto resultó de interés, a pesar de obtener en la búsqueda un total de 42 artículos.
- **GOOGLE ACADÉMICO.** Mostró un número desorbitado de artículos a pesar de los filtros, por lo que descarté su uso como buscador. Se usaron los términos “pie diabético” e “hidrogel”.



4.-SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Una vez obtenida la bibliografía necesaria, se analizan los resultados obtenidos en los 14 artículos trabajados para los objetivos planteados.

1.- **Primer objetivo**: respecto a la eficacia de los hidrogeles cargados con células madre para favorecer la cicatrización en las heridas diabéticas, han sido varios los autores interesados en demostrarla.

| TITULO | AUTOR Y AÑO | RESUMEN | FUENTE Y BIBLIOGRAFIA |
|--|--------------------------------------|---|-----------------------|
| “Stem cell-containing hyaluronic acid-based spongy hydrogels for integrated diabetic wound healing” | Lucília Pereira da Silva 2017 | El hidrogel esponjoso de ácido hialurónico con células madre humanas consigue, como todos los grupos observados, el cierre de la herida al mes de tratamiento destacando que, fuera del ambiente neurogénico, el paso a la fase proliferativa se vio favorecido por disminución de los macrófagos inflamatorios CD86 + y aumento de los antiinflamatorios. Independientemente del medio, el apósito de interés consiguió una calidad superior del tejido epitelial y nervioso formado. | Pubmed 12 |
| “Potential of allogeneic adipose-derived stem cell-hydrogel complex for treating diabetic foot ulcers” | Kyung-Chul Moon 2019 | Estudian un hidrogel cargado con células madre mesenquimales no diabéticas. El grupo tratamiento alcanza el 73% de curación completa a los dos meses que aumentó hasta el 87% al finalizar el ensayo y se comparó con el 47% que alcanzó el control en esas 8 semanas. Se ve una disminución en el tiempo de cura, así como en el diámetro de la herida estadísticamente destacable y de forma segura. | Pubmed 13 |
| “Advanced hydrogels for treatment of diabetes.” | Juana E. Reyes-Martínez 2019 | Se muestra como las células madre de origen adiposo en un hidrogel Pluronic F127 promueven el aumento del factor de crecimiento de endotelio vascular y mejoran la densidad de los pequeños vasos. Además de promover el tejido de granulación, fibroblastos y colágeno tras 2 semanas de seguimiento. | Scopus 10 |
| “Three-week topical treatment with placenta-derived | Xiangxia Zeng | Ensayo clínico en una mujer de 57 años con úlcera diabética de 20, a la que se realizan curas cada 24 horas | Pubmed 14 |

| | | | |
|--|--------------------|--|--------------|
| mesenchymal stem cells hydrogel in a patient with diabetic foot ulcer: a case report.” | 2017 | durante 3 semanas, consiguiendo el cierre completo tras solo 21 días gracias a su influencia en el aumento del factor antiinflamatorio interleucina-10, que favorece el paso a la fase proliferativa . | |
| “Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes combined pluronic f127 hydrogel promote chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration” | Jiayi Yang 2020 | Hidrogel que encapsula exosomas de células madre y consigue sanar completamente a las dos semanas, no superando el 24% de cierre ninguno de los otros compuestos aplicados, con un proceso de angiogénesis de mayor calidad. | Pubmed 15 |

Varios autores^{12,13,10} optan por valorar la eficacia de las células madre mesenquimales cuyo origen es el tejido adiposo. En los tres casos mostrados, los resultados favorecen la cicatrización de la úlcera, aunque presentan diferencias entre sí. Así, el apósito de estudio de **Lucília Pereira da Silva** ⁽¹²⁾ consigue la curación completa al mes al interferir sobre la inflamación, con gran calidad del tejidos neoformado independientemente del medio, por lo que en su eficacia no influiría la causa de la úlcera. Por otro lado, pero con el mismo planteamiento, en el ensayo clínico de **Kyung-Chul Moon** ⁽¹³⁾ y colaboradores, se consigue demostrar la eficacia y seguridad de su hidrogel, el cual, sin embargo, requiere de mayor tiempo de tratamiento para conseguir un grado de cicatrización menor, del 87%. Por último, **Juana Reyes Martínez** ⁽¹⁰⁾, en su revisión bibliográfica, muestra la validez de las células madre de origen adiposo al mostrar mejoras significativas que encaminan a la cicatrización tras dos semanas de aplicación, pero sin llegar a conseguirla en dicho periodo de tiempo.

Podemos obtener células progenitoras de otras fuentes sin que esto interfiera en su eficacia, como se demuestra en los resultados onseguidos en el estudio llevado a cabo por **Xiangxia Zeng** ⁽¹⁴⁾, que confecciona un apósito en el que las células madre procedían de placenta y se aplicaron a una paciente que obtuvo una cura total de su lesión en un periodo de tiempo de 21 días. Al anterior, se suma **Jiayi Yang** ⁽¹⁵⁾, quien optó por células madre procedentes de cordón umbilical y que obtuvo resultados se superaron al anterior al conseguir el cierre en 14 días en su estudio *in vivo*.

2.- **Segundo objetivo:** los fármacos como elemento terapéutico de elección seleccionado para aplicarse en los hidrogeles.

Dentro de la variedad vemos, por un lado, fármacos en estudio de origen proteico, dentro de los que se incluyen también los péptidos.

| TITULO | AUTOR Y AÑO | RESUMEN | FUENTE Y BIBLIOGRAFIA |
|--|---------------------------------|---|-----------------------|
| “Cell recruiting chemokine-loaded sprayable gelatin hydrogel dressings for diabetic wound healing” | Dong Suk Yoon 2016 | El apósito gelatinoso que encapsula quimiocinas con el objetivo de aumentar la concentración de células madre en el lecho de la lesión obtiene buenos resultado. Destaca la interleucina-8 , con mayor grado de cicatrización a los 10 días y un cierre completo a los 14, destacando también en la cantidad de colágeno depositado y tejido vascular formado. Mientras que el hidrogel de proteína inflamatoria de macrófagos mostró resultados similares al control e hidrogel respecto al cierre, superándolos solo a partir de las dos semanas. | Science Direct 16 |
| “Advanced hydrogels for treatment of diabetes.” | Juana E. Reyes-Martínez 2019 | 1.-El hidrogel de carboximetilquitosano de sodio cargado con factor de crecimiento epidérmico recombinante humano consigue aumentar la actividad sobre la herida y acelera el cierre, al conseguir cicatrizar a los 14 días en un estudio <i>in vivo</i> . 2.- El péptido RGD consigue aumentar los factores de crecimiento transformante β -1 y de fibroblastos básico y, en consecuencia, un aumento de células madre que favorece el cierre completo tras conseguir disminuir los macrófagos en este examen <i>in vivo</i> 3.- Hidrogel con péptido iónico con RADA-16 que fomenta la angiogénesis in vivo gracias al aumento de factor de crecimiento endotelial vascular, lo que influye en el la disminución del tiempo de cicatrización. | Scopus 10 |

| | | | |
|--|-------------------------------|--|-------------------------|
| “Sustained release of stromal cell derived factor-1 from an antioxidant thermoresponsive hydrogel enhances dermal wound healing in diabetes” | Yunxiao Zhu 2016 | La aplicación del hidrogel termorresistente con factor 1 de crecimiento endotelial de liberación lenta, muestra un ritmo de cicatrización superior, consiguiéndola el día 24 , en comparación con los otros tratamientos que rondaron los 30 días. Respecto a la angiogénesis , se demostró una mayor calidad en la creación de tejidos y de una forma mucho más estable debido a la liberación lenta de las quimiocinas. | Sciencedirect 17 |
| “Accelerated Healing of Diabetic Wounds Treated with L-Glutamic acid Loaded Hydrogels Through Enhanced Collagen Deposition and Angiogenesis: An In Vivo Study” | Ponrasu Thangavel 2017 | La aplicación del hidrogel a base de quitosano cargado con glutamato (precursor de prolina, a su vez precursora de colágeno) consigue disminuir el diámetro de la úlcera un 97% el día 16, a lo que se suma su influencia positiva sobre la angiogénesis y el proceso de inflamación . | Pubmed 18 |
| “Diabetic wound regeneration using peptide-modified hydrogels to target re-epithelialization” | Yun Xiao 2016 | El hidrogel de quitosano-colágeno cargado con el péptido “QHREDGS”, derivado de la angiopoietina-1, mostró que, gracias a su interacción con las integrinas $\beta 1$, favorece la migración de los queratinocitos proliferativos del lecho de la herida y, por ello, muestra diferencias significativas respecto a la distancia entre los bordes de la lesión, el grosor y la reepitelización in vivo , lo que se tradujo en una mayor calidad de la cura con valores de colágeno similares a los de la piel sana. | Pubmed 19 |
| “Potent laminin-inspired antioxidant regenerative dressing accelerates wound healing in diabetes.” | Yunxiao Zhu 2018 | El hidrogel termosensible y antioxidante conjugado con el péptido “A5G81”, muestra <i>in vivo</i> una mejora en la migración y crecimiento de los fibroblastos y queratinocitos , gracias a su interacción con la integrina $\alpha 3\beta 1$. Consecuentemente aceleró la cicatrización, alcanzando el cierre a los 22 días con una gran calidad , gracias a su acción en el acortamiento de la fase inflamatoria. | Pubmed 20 |

La aplicación de proteínas encapsuladas en hidrogel resulta, en todos los casos recogidos en esta revisión, prometedor. Así **Yoon** ⁽¹⁶⁾ y **Juana Reyes** ⁽¹⁰⁾ muestran hidrogeles cargados con dichos elementos cuya capacidad de curación resulta muy rápida *in vivo*, al conseguir cicatrizar la UPD en 14 días, a partir de interleucina-8 y factor de crecimiento epidérmico, respectivamente. A ello, se une **Yunxiao Zhu** ⁽¹⁷⁾, quien basa su razonamiento en los efectos conseguidos tras la aplicación de factor 1 de crecimiento endotelial que, aunque continúan siendo superiores a la aplicación de hidrogel aislado, no supera a los anteriores, con un periodo de tiempo de curación mayor, de 24 días.

A las quimiocinas, se suma el hidrogel estudiado por **Ponrasu Thangavel** ⁽¹⁸⁾ *in vivo*, que consigue muy buenos resultados en lo que respecta a la curación total en relación al tiempo a través de su acción sobre la vascularización e inflamación.

Dong Suk Yoon ⁽¹⁹⁾ y **Zhu** ⁽²⁰⁾ tomaron los péptidos como elemento a estudiar. Ambos, crearon hidrogeles que interfieren sobre la fase proliferativa haciendo que el tejido neoformado cuente con una calidad superior, consiguiendo, el segundo nombrado, cicatrizar la lesión en 22 días *in vivo*. Mientras, **Reyes Martínez** ⁽¹⁰⁾ en su recopilación, también muestra un péptido que influye sobre la proliferación y logra el cierre de la lesión, al que se suma un segundo péptido iónico, el cual influye sobre la angiogénesis acortando el periodo de cura.

Y, por otro lado, vemos fármacos ya existentes, cuya utilidad principal es otra, pero que presentar propiedades que pueden hacer posible su aplicación en un hidrogel y su utilidad en la cura de heridas.

| TITULO | AUTOR Y AÑO | RESUMEN | FUENTE Y BIBLIOGRAFIA |
|--|---------------------------|--|-----------------------|
| “pH and Glucose Dual-Responsive Injectable Hydrogels with Insulin and Fibroblasts as Bioactive Dressings for Diabetic Wound Healing” | Lingling Zhao 2017 | El hidrogel de doble liberación, cargado de insulina y fibroblastos, hace frente a las altos valores de glucemia y pH que caracterizan a este tipo de úlceras. Consigue la cicatrización a una velocidad superior en relación al resto, tras influir en la inflamación , creación de vasos y concentración de colágeno . Concretamente, la insulina favoreció la cicatrización al normalizar los niveles de glucemia. | Scopus 21 |

| | | | |
|--|-------------------------------------|---|------------------|
| “Chitosan hydrogels functionalized with either unfractionated heparin or bemiparin improve diabetic wound healing” | Alberto Cifuentes 2020 | Los hidrogeles de quitosano cargados con heparina presentan un mejor cambio a la fase proliferativa , con un proceso de epitelización más estable y de mejor calidad, a lo que también contribuyó los resultados óptimos obtenidos con respecto al colágeno y miofibroblastos . En lo que se refiere a los resultados entre ambos hidrogeles bioactivos, no se ven diferencias significativas relacionadas con su capacidad de cura, aun así, destaca la bemiparina , por aportar mayor calidad a la misma. | Pubmed 22 |
| “Advanced hydrogels for treatment of diabetes.” | Juana E. Reyes-Martínez 2019 | 1.- El hidrogel peptídico con heparina acelera eficazmente la cicatrización <i>in vivo</i> , gracias a su influencia en la vascularización , aumento de colágeno , expresión de α-SMA y la reepitelización tras 21 días. Disminuyendo los elementos proinflamatorios, señalando que esta fue la clave para conseguir tan buenos resultados. 2.- El hidrogel a base de quitosano, heparina y poliácido γ glutámico acorta la inflamación <i>in vivo</i> , aumentando además la formación de vasos , los fibroblastos y el colágeno , así como la velocidad de cicatrización en los 21 días de seguimiento. | Scopus 10 |
| “Edaravone-Loaded Alginate-Based Nanocomposite Hydrogel Accelerated Chronic Wound Healing in Diabetic Mice” | Ying Fan 2019 | Se administra edavarona a dosis bajas en un hidrogel de alginato junto con nanopartículas de Eudragit para conseguir una correcta liberación y acción. Logra un 96,6% de disminución del diámetro de la lesión tras diez días, destacando que a altas dosis este efecto no se conseguiría e incluso resultaría perjudicial. | Pubmed 23 |

Lingling Zhao ⁽²¹⁾ consideró el entorno fisiológico de la herida a la hora de diseñar su hidrogel, lo que se traduce en la supresión de los principales impedimentos que retrasan la cicatrización, favoreciéndola en el estudio *in vivo* realizado.

Alberto Cifuentes ⁽²²⁾, por su parte, compara la eficacia de la heparina no fraccionada, con la de bajo peso molecular (bemiparina) destacando, esta última por la calidad en la cura, aunque ambas consiguen sanar la lesión. **Reyes** ⁽¹⁰⁾, también recoge investigaciones sobre la acción de la heparina, mostrando dos hidrogeles con dicho compuesto, los cuales acortan el tiempo de tratamiento gracias a, principalmente, su influencia sobre la inflamación, tras 21 días de evaluación.

Por último, **Ying Fan** ⁽²³⁾, escoge para su estudio un fármaco que haga frente al estrés oxidativo que caracteriza a las UPD crónicas, mostrando un cierre en un periodo de tan sólo 10 días.

3.- Tercer objetivo: el uso de material genético a través de los hidrogeles para la úlcera de pie diabético.

| TITULO | AUTOR Y AÑO | RESUMEN | FUENTE Y BIBLIOGRAFIA |
|---|---------------------------------|---|-----------------------|
| “Polydeoxyribonucleotidedelivering therapeutic hydrogel for diabetic wound healing” | Da Yong Shin 2020 | Ensayo <i>in vivo</i> con un hidrogel de alginato 1 4% cargado con PDRN (parte de ADN) extraído de espermatozoides del salmón. se observa un 82% de cierre al finalizar el estudio a las 2 semanas, seguido con un 68% de cicatrización conseguida por el alginato, el cual, además, aportó un mayor grosor en las heridas tratadas. | Pubmed 24 |
| “Advanced hydrogels for treatment of diabetes.” | Juana E. Reyes-Martínez 2019 | El hidrogel de material genético procedente de placenta humana resulta eficaz en los estudios <i>in vitro</i> al favorecer la angiogénesis y hacer frente a la infección. | Scopus 10 |

Da Yong Shin ⁽²⁴⁾ y colaboradores, obtienen buenos resultados al conseguir más de un 82% de cicatrización, pero quedando este dato parcialmente opacado por los datos obtenidos tras la aplicación del hidrogel de manera aislada. De una misma forma, **Reyes** ⁽¹⁰⁾ informa positivamente sobre otro hidrogel cuyas investigaciones se han llevado a cabo *in vitro*.

5.-CONCLUSIONES

Como se ha observado, los hidrogeles bioactivos tienen un alto potencial terapéutico en lo que respecta a la cicatrización de la úlcera de pie diabético de una forma u otra.

1. En particular, hemos podido observar que las **células madre mesenquimales** resultan prometedoras, sin que la causa de la úlcera suponga un problema. Favoreciendo la aceleración del cierre, el tratamiento de la clínica patológica y el aumento de la calidad de la cura en un periodo más o menos corto de tiempo, independientemente del origen de las células progenitoras.

2. Los hidrogeles que encapsulan **proteínas terapéuticas** (factores de crecimiento y quimiocinas) alcanzan, en última instancia, un acortamiento del tiempo de cura, evitando la cronificación de la lesión.

Por otra parte, las proteínas son de más difícil manejo que los **péptidos**, que poseen mayor facilidad para ser modificados sin requerir una orientación ni conformación específica y sin que estos cambios conlleven su completa degradación ⁽¹⁷⁾, permitiendo su uso posterior en los hidrogeles bioactivos y resultando útiles al poner fin a la lesión a la par que aumentan la calidad del tejido de nueva formación tras intervenir en la proliferación.

Además, **fármacos** que, en principio, tiene otras utilidades, han resultado tener una buena adaptación en los hidrogeles y conseguir el objetivo planteando.

3. Por último, la aplicación de **material genético**, aunque poco explorada, también se ha visto favorecida por los consecuencias recogidas en esta revisión.
4. A pesar de los resultados óptimos, es evidente que, la mayoría de los estudios se llevan a cabo *in vivo*, lo que muestra la necesidad de contar con un mayor número de ensayos clínicos de calidad, así como revisiones bibliográficas más completas, para poder afirmar con total rotundidad que los hidrogeles bioactivos responden bien a la hora de curar heridas diabéticas según la fisiología humana. A esto se suma el existente desconocimiento sobre el mecanismo exacto causante de la cronificación de las úlceras diabéticas. Por lo que, a pesar de resultar innegablemente prometedores, aún queda un largo camino hasta poder comercializarlos y disfrutar de sus ventajas.

6.-BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. 2021 [citado 18 de enero 2021]. Diabetes. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Federación Española de la Diabetes [Internet]. España. FEDE. 2020 [citado 25 de enero 2021]. Disponible en: <https://fedesp.es/diabetes/>
3. Care D, Suppl SS. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 [citado 18 de enero 2021]; 44(January):S15–33. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S15
4. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clin Diabetes [Internet]. 2011 [citado 19 de enero 2021]; 29(3):116–22. Disponible en: <https://clinical.diabetesjournals.org/content/26/2/77>
5. Care D, Suppl SS. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 [citado 18 de enero 2021]; 44(January):S151–67. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S151
6. Rosendo Fernández JM, Pérez Zarauza M del C. Úlceras forá [Internet].. Guía práctica de úlceras do pé diabético. Guía nº3. [citado 26 de enero 21]. Disponible en: https://ulcerasfora.sergas.gal/Informacion/Guia_practica_de_ulceras_de_pe_diabetico_Texto_completo
7. Ulceras.net [Internet]. Úlcera pie diabético. [citado 5 de abril 2021]. Disponible en: <https://www.ulceras.net/monograficos/83/66/pie-diabetico-epidemiologia.html>
8. Perez-Favila A, Martinez-Fierro ML, Rodriguez-Lazalde JG, Cid-Baez MA, Zamudio-Osuna M de J, Martinez-Blanco MDR, et al. Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. Medicina (Kaunas). [Internet] 2019 [citado 6 de abril 2021] Oct;55(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731539/>

9. Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, et al. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Front Bioeng Biotechnol.* [Internet]. 2020 [citado 7 de abril 2021];8:182. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266224/>
10. Reyes-Martínez JE, Ruiz-Pacheco JA, Flores-Valdéz MA, Elsayy MA, Vallejo-Cardona AA, Castillo-Díaz LA. Advanced hydrogels for treatment of diabetes. *J Tissue Eng Regen Med.* [Internet]. 2019 [citado 27 de marzo 2021]. Aug;13(8):1375–93. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85069902607&origin=resultslist>
11. Aswathy SH, Narendrakumar U, Manjubala I. Commercial hydrogels for biomedical applications. *Heliyon* [Internet]. 2020 [citado 7 de abril 2021];6(4):e03719. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844020305648>
12. da Silva LP, Santos TC, Rodrigues DB, Pirraco RP, Cerqueira MT, Reis RL, et al. Stem Cell-Containing Hyaluronic Acid-Based Spongy Hydrogels for Integrated Diabetic Wound Healing. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2017 [citado 23 de marzo 2021] Jul;137(7):1541–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259681/>
13. Moon K-C, Suh H-S, Kim K-B, Han S-K, Young K-W, Lee J-W, et al. Potential of Allogeneic Adipose-Derived Stem Cell-Hydrogel Complex for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes* [Internet]. 2019 [citado 23 de marzo 2021] Apr;68(4):837–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679183/>
14. Zeng X, Tang Y, Hu K, Jiao W, Ying L, Zhu L, et al. Three-week topical treatment with placenta-derived mesenchymal stem cells hydrogel in a patient with diabetic foot ulcer: A case report. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 [citado 23 de marzo 2021] Dec;96(51):e9212. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29390468/>
15. Yang J, Chen Z, Pan D, Li H, Shen J. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Combined Pluronic F127 Hydrogel Promote Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration. *Int J*

- Nanomedicine [Internet]. 2020 [citado 23 de marzo 2021] Aug;Volume 15:5911–26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32848396/>
16. Yoon DS, Lee Y, Ryu HA, Jang Y, Lee KM, Choi Y, et al. Cell recruiting chemokine-loaded sprayable gelatin hydrogel dressings for diabetic wound healing. *Acta Biomater* [Internet]. 2016 [citado 27 de marzo 2021] Jul 1;38:59–68. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706116301921?via%3Dihub>
 17. Zhu Y, Hoshi R, Chen S, Yi J, Duan C, Galiano RD, et al. Sustained release of stromal cell derived factor-1 from an antioxidant thermoresponsive hydrogel enhances dermal wound healing in diabetes. *J Control Release* [Internet]. 2016 [citado 27 de marzo 2021] ;238:114–22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706116301921?via%3Dihub>
 18. Thangavel P, Ramachandran B, Chakraborty S, Kannan R, Lonchin S, Muthuvijayan V. Accelerated Healing of Diabetic Wounds Treated with L-Glutamic acid Loaded Hydrogels Through Enhanced Collagen Deposition and Angiogenesis: An In Vivo Study. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado 27 de marzo 2021] Sep;7(1):10701. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878327/>
 19. Xiao Y, Reis LA, Feric N, Knee EJ, Gu J, Cao S, et al. Diabetic wound regeneration using peptide-modified hydrogels to target re-epithelialization. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2016 [citado 27 de marzo 2021] Oct 4;113(40):E5792–801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27647919/>
 20. Zhu Y, Cankova Z, Iwanaszko M, Lichtor S, Mrksich M, Ameer GA. Potent laminin-inspired antioxidant regenerative dressing accelerates wound healing in diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2018 [citado 27 de marzo 2021] Jun;115(26):6816–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891655/>
 21. Zhao L, Niu L, Liang H, Tan H, Liu C, Zhu F. pH and Glucose Dual-Responsive

- Injectable Hydrogels with Insulin and Fibroblasts as Bioactive Dressings for Diabetic Wound Healing. ACS Appl Mater Interfaces [Internet]. 2017 [citado 28 de marzo 2021] Nov 23;9(43):37563–74. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85032676540&origin=resultslist>
22. Cifuentes A, Gómez-Gil V, Ortega MA, Asúnsolo Á, Coca S, Román JS, et al. Chitosan hydrogels functionalized with either unfractionated heparin or bemiparin improve diabetic wound healing. Biomed Pharmacother [Internet]. 2020 [citado 28 de marzo 2021] Sep;129:110498. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768973/>
23. Fan Y, Wu W, Lei Y, Gaucher C, Pei S, Zhang J, et al. Edaravone-Loaded Alginate-Based Nanocomposite Hydrogel Accelerated Chronic Wound Healing in Diabetic Mice. Mar Drugs [Internet]. 2019 [citado 28 de marzo 2021] May 11;17(5):285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083588/>
24. Shin DY, Park J-U, Choi M-H, Kim S, Kim H-E, Jeong S-H. Polydeoxyribonucleotide-delivering therapeutic hydrogel for diabetic wound healing. Sci Rep [Internet]. 2020 [citado 29 de marzo 2021] Dec 8;10(1):16811. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033366/>